

Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, Россия
119991, Москва ул. Трубецкая, 8, стр.2

Иммуногенность является характерным свойством белков, влияющих на иммунный ответ, проявляется в образовании антител к препарату (АТП) и/или иммунных комплексов.

В статье обсуждается влияние иммуногенности на эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) при различных ревматических заболеваниях. Приводятся данные о влиянии иммуногенности на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов и об отсутствии такого влияния. Продемонстрирована частота выявления АТП при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, псориатическом артрите, псориазе и болезни Крона. Охарактеризовано влияние на иммуногенность смены иФНО α , сопутствующей терапии метотрексатом (МТ), перерывов в лечении. Показано уменьшение иммуногенности при использовании комбинации иФНО α с МТ по сравнению с монотерапией ГИБП, причем назначение терапевтических доз МТ по сравнению с низкими недельными дозами (2,5–5 мг) позволяло в большей степени уменьшить частоту образования антител к иФНО α . По данным рандомизированных клинических исследований, наличие или отсутствие АТП более существенно влияет на частоту развития нежелательных реакций — НР (инфузионных или инъекционных), чем изменение эффективности иФНО α . Это подтверждается данными реальной клинической практики (регистры ГИБП разных стран), показавшими, что достоверной разницы в продолжительности лечения разными иФНО α не отмечается, уменьшение продолжительности лечения иФНО α при наличии АТП происходит в основном вследствие НР, а не вследствие неэффективности. Описаны методы выявления АТП и сложность их интерпретации.

Ключевые слова: иммуногенность; антитела к препаратам; ингибиторы ФНО α ; хронические воспалительные заболевания суставов и позвоночника.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@ya.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α . Современная ревматология. 2015;9(4):4–12.

Value of immunogenicity in the TNF- α inhibitor treatment of rheumatic diseases

Chichasova N.V.

Department of rheumatology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Immunogenicity, the characteristic property of proteins affecting an immune response, shows up in the formation of anti-drug antibodies (ADA) and/or immune complexes. The paper discusses whether immunogenicity has an impact on the efficacy and safety of TNF- α inhibitors (TNF- α I) in different rheumatic diseases. It provides evidence that immunogenicity has an impact and no impact on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drugs. It also demonstrates the detection rate of ADA when using different biological agents (BAs) in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis, and Crohn's disease. The impact of TNF- α I change, concurrent methotrexate (MT) therapy, and treatment intervals on immunogenicity is characterized. A combination of TNF- α I and MT versus BA monotherapy is shown to diminish immunogenicity; moreover, the use of therapeutic doses of MT as compared to its low weekly doses (2.5–5 mg) could reduce to a greater degree the rate of anti-TNF- α I antibody formation. Randomized controlled trials have demonstrated that the presence or absence of ADA affects the rate of adverse reactions (ARs) (due to infusion or injectable therapy) than the change in TNF- α I efficacy. This is confirmed by the data of real clinical practice (BA registers from different countries), which show that there is no significant difference in the duration of treatment with different TNF- α I; therapy with the latter in the presence of ADA was shorter mainly because of ARs rather than its inefficiency. ADA detecting methods and the complexity of their interpretation are depicted.

Keywords: immunogenicity; anti-drug antibodies; TNF- α inhibitors; chronic inflammatory diseases of the joints and spinal column.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Value of immunogenicity in the TNF- α inhibitor treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):4–12.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-4-12>

В настоящее время общепринята концепция лечения ревматоидного артрита (РА) «Лечение до достижения цели» (Treat to target) [1], в соответствии с которой основной целью терапии является достижение ремиссии или низкой активности заболевания, что нашло отражение как в зарубежных [2], так и в отечественных клинических рекомендациях [3]. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) во многом способствует достижению цели лечения. Основные принципы данной концепции используются и при лечении других воспалительных заболеваний суставов и позвоночника.

В течение последних лет в терапии ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), псориазический артрит (ПсА) и псориаз (Пс), анкилозирующий спондилит (АС), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), успешно применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), представляющие собой моноклональные химерные (суффикс *ксимаб*-; инфликсимаб — ИНФ), гуманизированные (суффикс *зумаб*-; цертолизумаб пэгол — ЦЗП) и полностью идентичные человеческим (суффикс *умаб*-; адалимумаб — АДА, голимумаб — ГЛМ) антитела или ФНО-рецептор, идентичный человеческому (этанерцепт — ЭТЦ); [4]. Эти ГИБП эффективны у большинства больных. Однако около трети пациентов не отвечают на терапию иФНО α (первичная неэффективность) или эффект лечения у них постепенно снижается (вторичная неэффективность) [5]. Причины первичной и вторичной неэффективности ГИБП до конца не изучены. Доказано, что на эффективность препарата влияют его концентрация [6], наличие антител к препарату (АТП) [7, 8]. А у ряда пациентов отмечается снижение эффективности и при отсутствии АТП и сохранении терапевтической концентрации препарата в крови, что свидетельствует о том, что не все факторы, влияющие на эффект ГИБП, изучены [9].

У ряда пациентов ГИБП запускают иммунную реакцию, что приводит к образованию АТП. Нейтрализующие антитела связываются с функциональным (Fab) фрагментом молекулы ГИБП, не-нейтрализующие — с нефункциональной частью молекулы ГИБП. АТП теоретически могут влиять на эффективность [7, 8, 10–13] и/или безопасность терапии [13–15], определяя развитие выраженных/слабых нежелательных реакций (НР) — инфузионных/инъекционных (рис. 1) [16–18]. Уменьшение клинического эффекта у больных с АТП может быть объяснено образованием иммунных комплексов (ИК) между иФНО α и АТП, супрессирующих препарат и уменьшающих его терапевтическое действие. Это может быть связано с увеличением клиренса препарата вследствие наличия ИК и, соответственно, со снижением концентрации препарата в сыворотке крови [8, 15, 19–23] либо с прямой нейтрализацией фиксации иФНО α с ФНО [20]. Нейтрализация функциональной части лекарства АТП приводит к невозможности фиксации иФНО α к ФНО и, следовательно, к ингибированию его биологической активности [20]. Таким образом, наличие АТП может опосредованно действовать на активность болезни через влияние и на фармакокинетику, и на фармакодинамику препарата. При этом его фармакокинетика значительно зависит от особенностей пациента, так что использование стандартных доз может сопровождаться повышенным уровнем концентрации препарата в сыворотке крови и ослаблением негативного эффекта иммуногенности в ряде

случаев. Таким образом, наличие АТП ассоциируется с уменьшением частоты достижения клинического эффекта, но выявление АТП не всегда препятствует развитию клинического эффекта, т. е. у пациентов с АТП вполне может развиться хороший ответ на препарат. Так, в исследовании G.M. Bartelds и соавт. [8] показано, что минимальная активность заболевания была достигнута у 48% пациентов, получавших АДА и не имевших АТП, и в то же время у 13% больных с наличием АТП. Таким образом, наличие АТП не является облигатным фактором снижения эффективности ГИБП [8].

Первоначально иммуногенность интенсивно изучалась при использовании моноклональных антител к ФНО α [8, 13], но также была описана и при использовании ЭТЦ [21], тоцилизумаба — ТЦЗ [24] и абатацепта — АБЦ [25, 26]. Пэгилирование лекарственных средств, помимо увеличения периода полувыведения, должно способствовать снижению иммуногенности. Хотя ЦЗП является пэгилированным препаратом, частота выявления АТП при его комбинации с метотрексатом (МТ) все же составляла 5,1% [27, 28].

Определение АТП

Существует несколько методов выявления АТП. При использовании стандартного прямого и непрямого теста ELISA, имеющего высокую пропускную способность и относительно небольшую стоимость, могут наблюдаться ложноположительные результаты и неспецифическое связывание. Улучшенный метод для определения АТП включает использование ELISA и радиоиммунного антиген-связывающего теста. Этот способ определения АТП является более специфичным и чувствительным, хотя он предпочтителен при выявлении IgM-антител и может не обнаружить моновалентные IgG4-антитела [29].

На определение АТП влияет наличие в сыворотке крови высокой концентрации ревматоидного фактора (РФ) и самого препарата. РФ является IgM-антителом, которое образует комплексы с Fc-частью IgG, что может замаскировать связанные эпитопы [30]. Наличие лекарственного средства в образцах, содержащих АТП, приводит к образованию ИК, которые увеличивают клиренс препарата и, взаимодействуя с АТП *in vivo*, препятствуют определению их *in vitro* [6]. Таким образом, результаты анализа АТП *in vitro* не всегда отражают истинное содержание АТП *in vivo*. Порой разные методы дают разные результа-



Рис. 1. Возможная связь между АТП, фармакокинетикой и клинической эффективностью

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

ты при определении АТП у одних и тех же больных [12].

Процедура измерения концентрации АТП связана с некоторыми сложностями и ограничениями:

- большинство методов позволяет определять АТП только при истинной концентрации, т. е. концентрация препарата в сыворотке влияет на выявление АТП;
- различные методы дают возможность выявлять определенные специфические идиотипы и субтипы АТП;
- результаты измерений, полученные при использовании разных методов, несравнимы;
- в России не существует алгоритма принятия решения при наличии/отсутствии АТП в рутинной практике, что существенно затрудняет трактовку результатов;
- стоимость подобных исследований достаточно высока;
- отсутствуют централизованные референтные лаборатории для определения АТП.

Частота образования АТП к различным иФНОα представлена в табл. 1.

АТП к ИНФ. Среди ГИБП, применяющихся для лечения ревматических заболеваний, ИНФ — единственное химерное антитело, что должно определять и его большую иммуногенность. По данным всех авторов, и при всех заболеваниях наличие АТП с высокой степенью достоверности ($p=0,01-0,0007$) было негативно связано с концентрацией ИНФ в сыворотке крови, также отмечена обратно пропорциональная связь между наличием АТП и клиническим эффектом ($p=0,02-0,05$) и повышением риска развития инфузионных реакций [16, 22, 31–36]. Выявлена негативная связь между частотой обнаружения АТП при комбинации ИНФ с МТ и его дозой при РА [16] и при комбинации с МТ, азатиоприном (АЗА) и 6-меркаптопурином (6-МКП) при болезни Крона (БК) [33]. Отмечено также, что АТП образовывались в 2–3 раза чаще при прерывистом лечении [16].

АТП к АДА. Хотя АДА является полностью идентичным человеческому моноклональным антителом, однако и ему свойственна иммуногенность [23, 37–44]. Отмечена негативная связь между наличием АТП к АДА и концентрацией его в сыворотке крови и клиническим эффектом [8, 23, 38–42]. Выявлена негативная связь между частотой обнаружения АТП при комбинации АДА с МТ ($p<0,001$) и его дозой ($p=0,005$) [8]. Эти данные были подтверждены в исследовании CONCERTO, в котором более низкая частота образования АТП отмечалась у пациентов, получавших более высокие дозы МТ: при использовании доз 10 и 20 мг/нед АТП выявлялись у 6,1% больных, 5 мг/нед — у 13% и 2,5 мг/нед — у 21,4% [45]. В ряде исследований при Пс не отмечено образования АТП у получающих МТ [42] и получающих МТ, АЗА или 6-МКП при БК [46]. Иммунизация против АДА наблюдалась в ранние сроки лечения: так, в 67% случаев у позитивных по АТП пациентов они выявлялись в первые 280 нед терапии [8].

АТП к ЭТЦ. В ряде исследований сообщается об отсутствии АТП у больных РА [14, 47], АС [48] и ПсА [49], получавших ЭТЦ, в то время как у пациентов других групп АТП выявлялись [50–54]. В исследованиях, в которых у больных наблюдалось образование АТП, не удалось установить их связи с уменьшением концентрации ЭТЦ в сыворотке крови или уменьшением его клинического эффекта. Не было сообщений и о связи АТП с развитием нежелательных реакций (НР). Однако есть данные, указывающие на связь эффективности ЭТЦ с его концентрацией в крови [55]. Так,

через 6 мес терапии концентрация ЭТЦ у больных с хорошим ответом по критериям EULAR (медиана — IQR) составляла 3,78 (2,53–5,17) по сравнению с пациентами, достигшими умеренного ответа — 3,10 (2,12–4,47) или не ответившими на терапию — 2,80 (1,27–3,93); $p<0,05$. Хороший ответ был достигнут у 35% больных с высокой концентрацией ($>4,7$ мг/л) препарата в крови и у 16% с низкой концентрацией ($<2,2$ мг/л). Зарегистрирована достоверная связь между концентрацией ЭТЦ и выраженностью клинического ответа на терапию (коэффициент регрессии 0,54; 95% доверительный интервал — ДИ 0,21–0,86; $p=0,001$). При этом концентрация ЭТЦ в крови через 3 мес терапии позволяет предсказать клинический ответ через 6 мес лечения [56].

АТП к ГЛМ. Также есть сообщения об отсутствии АТП у пациентов с РА, леченных ГЛМ [57]. В других исследованиях частота выявления АТП к ГЛМ была низкой (см. табл. 1). Так, в двух исследованиях сообщалось о негативном влиянии АТП на концентрацию ГЛМ у больных РА, при этом в одном из них не наблюдалось снижения клинического эффекта [59], а в другом отмечено незначительное его уменьшение [60]. При появлении АТП к ГЛМ может увеличиваться риск инъекционных реакций [18].

АТП к ЦЗП. Наиболее высокая частота выявления АТП к ЦЗП отмечена у пациентов с Пс (18%) [68] и БК (17,7%) [69], которым препарат назначали повторно после перерыва в лечении. Наличие АТП ассоциировалось с небольшим снижением концентрации ЦЗП в сыворотке крови при БК [69] и незначительным уменьшением клинического эффекта при РА [63]. Связь АТП с НР проанализирована только в одном исследовании при БК и не была обнаружена [69]. Однако в этом исследовании отмечалось, что частота развития АТП была выше в группе, прерывавшей терапию (17,7%), и ниже в группе непрерывной терапии (8%).

В целом комбинация иФНОα с МТ при РА (или МТ, АЗА, 6-МКП при БК) снижает частоту образования АТП. Нет данных о способности лефлуномида предупреждать образование АТП при ревматических заболеваниях, и такая способность совершенно четко показана для комбинации МТ с моноклональными антителами. Отмечена способность МТ предупреждать появление АТП к ИНФ при РА [10, 31, 70], ПсА [36], но не при Пс. Как уже сказано выше, МТ сдерживает появление АТП к АДА у пациентов с РА, БК, АТП к ГЛМ у пациентов с РА, ПсА и АС, АТП к ЦЗП только у больных с БК. Исследований влияния МТ на частоту образования АТП к ЭТЦ не проводилось вследствие низкой частоты их образования. Есть указания на то, что внутривенное введение гидрокортизона при БК как премедикация перед инфузией ИНФ достоверно уменьшало концентрацию и частоту образования АТП [71]. Остается открытым вопрос о возможности использования МТ при АС с целью снижения иммуногенности при отсутствии терапевтических показаний для такой комбинации. В двух ретроспективных исследованиях показано, что сопутствующее назначение МТ уменьшает образование АТП при спондилоартрите (СпА) у больных, получающих ИНФ, без разделения больных с АС и СпА [31, 72]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ГЛМ при АС эта ассоциация была описана, но статистический анализ не проводился из-за малой частоты образования АТП [67]. В небольшом РКИ, включившем 60 пациентов с АС, получавших ИНФ «по потребности», использование МТ не влияло на число ответив-

ших на терапию, хотя в количественном выражении эффект различался у больных, получавших или не получавших МТ [73]. Таким образом, нет оснований рекомендовать использование МТ при АС для снижения иммуногенности.

Факторы, влияющие на иммуногенность

На вопрос, уменьшается ли иммуногенность при *переходе с одного иФНОа на другой*, однозначного ответа нет. Если у пациента обнаруживаются АТП при использовании первого иФНОа, риск появления АТП при использовании второго иФНОа увеличивается [74, 75]. Однако оценка эффективности АДА у больных, которым этот препарат был назначен после ИНФ, показала, что эффективность АДА не зависела от наличия АТП к ИНФ: уменьшение DAS28 было более значительным у анти-ФНО-наивных пациентов ($1,7 \pm 1,5$), чем у переключенных с ИНФ, но без АТП к ИНФ ($\Delta\text{DAS28} = 0,9 \pm 1,4$; $p = 0,009$; уменьшение DAS28 у пациентов, переключенных с ИНФ, и с АТП к ИНФ ($1,2 \pm 1,3$), достоверно не отличалось от аналогичного показателя у анти-ФНО-наивных пациентов ($p = 0,262$; табл. 2) [76]. В другом исследовании было показано, что эффективность ЭТЦ при переводе больных с АДА или ИНФ не зависела от наличия АТП (табл. 3) [77]: после 28 нед терапии эффективность ЭТЦ достоверно не отличалась у анти-ФНО-наивных пациентов и пациентов с АТП, переключенных с ИНФ или АДА, и наоборот, у пациентов без АТП, переключенных с АДА или ИНФ, эффективность ЭТЦ была ниже, чем у анти-ФНО-наивных пациентов.

Режим лечения. Этот фактор также может влиять на образование АТП. Предположительно использование более высоких доз ИНФ уменьшает иммуногенность, и развитие иммунологической толерантности возможно вследствие истощения иммунного ответа [70]. Имеются данные, что внутривенное введение интерферона и других лекарственных протеинов менее иммуногенно, чем внутримышечное или подкожное введение [78–80], что трудно экстраполировать на использование разных форм ГИБП. При сравнении подкожного и внутривенного введения АБЦ выявлено сла-

Таблица 1. Частота образования АТП к различным иФНОа при лечении РА, ПсА, Пс, АС и БК, а также к ТЦЗ и АБЦ при лечении РА: влияние на эффективность и безопасность ГИБП

иФНОа	РА	АС	ПсА	Пс	БК	Влияние на эффективность	Влияние на безопасность
АДА	12,4% – монотерапия [23] 0,6% – комбинация с МТ [23], 0,72% [37]	31% [39]	18% [40]	6–8,4% [23], до 45% [41]	0,04% [43], 17% [44]	Увеличение клиренса и снижение эффективности [23]	Не описано
ИНФ	24% – монотерапия, 8% – комбинация с МТ [16]	От 15,4% [31] до 29% [32]	В среднем 15–26% – монотерапия, 4% – комбинация с МТ [16], 15,4% [36]	28% [16], 35,8–51,5% [35]	3,3% – с иммунодепрессантами, 13,3% – без иммунодепрессантов [16]; 61% [33]	Возможность снижения продолжительности ответа [16]. Влияние на эффективность ($R = 0,63$, $p = 0,008$) и концентрацию ($R = 0,74$, $p = 0,01$) [22]	Увеличение частоты инфузионных реакций [16]. Образование антител в 2–3 раза чаще при прерывистом лечении [16]
ЭТЦ	3% [52], 5,6% [51] – 6% [58]	2% [58]	1,1% [53], 7,5% [58], 18% [54]	7% [58]	–	Не отмечено	Не отмечено
ГЛМ	8% – монотерапия, 3% – комбинация с МТ [18], 3% [59], 5,6% [60]	1,4% [66], 4,1% [67], 4% (лорентгенотический СпА) [18]	–	–	3% (язвенный колит) [18]	Не отмечено [18]. Уменьшение концентрации препарата без снижения клинического эффекта [59], некоторое снижение эффекта [60]	Увеличение риска инфузионных реакций [18]
ЦЗП	9,6% в целом, 15% – монотерапия [61], от 5% [62], 8,1% [63]	4,4% [61]	11,7% [61]	18% – на 200 мг и 25% – на 400 мг [68]	8% – непрерывная терапия, 18% – прерывистый курс [69]	Для АС и ПсА – отмечено снижение концентрации [61]	Нет данных
ТЦЗ	1,6 и 1,1% – нейтрализующие АТП [64]	–	–	–	–	Нет данных	Нет данных
АБЦ	4,8% [65]	–	–	–	–	Скорее не влияет	Скорее не влияет

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

Таблица 2. Частота образования антител к ИНФ и клинический ответ (Δ DAS28) после 28 нед терапии АДА при наличии или отсутствии АТП к АДА ($M \pm SD$)

Показатель	Всего больных (n=235)	Больные, не получавшие иФНО α (n=183)	Больные, переведенные с ИНФ (n=52)	Больные, переведенные с ИНФ, с АТП к ИНФ (n=33)	Больные, переведенные с ИНФ, без АТП к ИНФ (n=19)
АТП к АДА, n (%)	46 (20)	32 (18)	14 (27)	11 (33)	3 (16)
DAS28	1,6 \pm 1,5	1,7 \pm 1,5	1,1 \pm 1,4	1,2 \pm 1,3	0,9 \pm 1,4
DAS28 при АТП к АДА (-)	1,8 \pm 1,4*	2,0 \pm 1,4*	1,3 \pm 1,3*	1,6 \pm 1,1*	0,9 \pm 1,4**
DAS28 при АТП к АДА (+)	0,6 \pm 1,3	0,6 \pm 1,3	0,5 \pm 1,4	0,4 \pm 1,4	0,7 \pm 1,4

* — $p=0,000$ при сравнении общей популяции, не получавших ИНФ, переведенных с ИНФ и имеющих антитела к ИНФ;

** — недостоверные различия.

Таблица 3. Динамика DAS28 в течение 6 мес терапии ЭТЦ у пациентов с неэффективностью АДА или ИНФ ($M \pm SD$)

Группа пациентов	Исходный DAS28	DAS28 через 6 мес	Δ DAS28
В целом, n=292	5,2 \pm 1,3	3,3 \pm 1,3	1,9 \pm 1,4
Не получавшие ГИБП, n=203	5,2 \pm 1,3	3,1 \pm 1,2	2,1 \pm 1,3
Переведенные с ГИБП, n=89	5,3 \pm 1,3	3,7 \pm 1,3	1,6 \pm 1,4
Переведенные с ГИБП, АТП (+), n=47	5,5 \pm 1,2	3,5 \pm 1,0	2,0 \pm 1,3
Переведенные с ГИБП, АТП (-), n=42	5,0 \pm 1,4	3,8 \pm 1,5	1,2 \pm 1,3

бое увеличение иммуногенности у больных, получавших лечение внутривенно [81]. При исследовании разных лекарственных протеинов, включая иФНО, было показано повышение риска появления АТП по мере увеличения длительности лечения [82].

Таким образом, оптимизация дозы ГИБП, использование их в комбинации с МТ, АЗА, 6-МКП и гидрокортизоном может привести к снижению иммуногенности иФНО α в реальной практике.

Перерывы в лечении в большей степени повышают частоту образования АТП при использовании ИНФ [16]. Прерывание лечения ЦЗП у пациентов с БК увеличивало частоту выявления АТП до 17,7% (у 37 из 209 больных) по сравнению с группой, получавшей препарат непрерывно — 8,0% (у 17 из 213 больных) [69].

Характеристики препарата. На иммуногенность ГИБП могут влиять и факторы, связанные с самим препаратом. Различная последовательность аминокислот в эндогенном и лекарственном протеине приводит к образованию АТП, наличие эпитопов в терапевтическом агенте, связывающихся с В- или Т-клетками, увеличивает иммуногенный потенциал. Структурные особенности лекарственного протеина также могут повышать риск иммунной реакции [82]. При этом большое значение имеет размер ИК, формирующихся между моноклональным антителом и протеином-мишенью. При связывании с ФНО ЭТЦ образуются ИК малого размера с максимальной молекулярной массой 300 Да, а АДА и ИНФ — ИК большего размера (4000 и 14 000 Да соответственно) [83, 84]. Формирование больших ИК приводит к возрастанию иммуногенности с увеличением потребления терапевтического агента антиген-презентирующими клетками. Большие ИК могут также прямо связываться с рецепторами В-клеток, что приводит к независимой от Т-клеток активации В-кле-

ток [85]. Отсутствие Fc-фрагмента в молекуле ЦЗП может редуцировать потребление и переработку комплексов ФНО и иФНО α антиген-презентирующими клетками, что вызывает снижение иммуногенности [86]. Однако сравнительные исследования иммуногенности целых антител и их Fab-фрагментов не проводились.

По данным клинических исследований [22, 87], снижение эффективности иФНО α вследствие иммуногенности сопровождается уменьшением продолжительности лечения этими агентами. По материалам большинства национальных регистров, достоверной разницы в продолжительности лечения разными иФНО α не отмечается (рис.2), уменьшение продолжительности лечения иФНО α при наличии АТП происходит в основном из-за НР, но не из-за неэффективности. Хотя иммуногенность ИНФ (химерного моноклонального антитела) явно выше, чем других иФНО α , выживаемость терапии, по данным многих национальных регистров, примерно одинакова [88–97].

В настоящее время, как уже упоминалось, не существует однозначных и общепринятых рекомендаций в отношении тактики лечения на основании измерения концентрации ГИБП в крови или титра АТП, хотя такие попытки предпринимались [5, 98]. Определение титра АТП или концентрации препаратов в крови проводится с научной целью, а не в рутинной практике. Это связано с рядом причин (отсутствие референтных лабораторий, высокая стоимость исследований) а также с тем, что не разработаны четкие клинические рекомендации по отбору пациентов для таких исследований и ведению пациентов с АТП.

В связи с этим хотелось бы особо подчеркнуть, что в реальной практике ревматологи должны прежде всего руководствоваться стратегией достижения цели (ремиссии или низкой активности заболевания). В случае отсутствия дос-

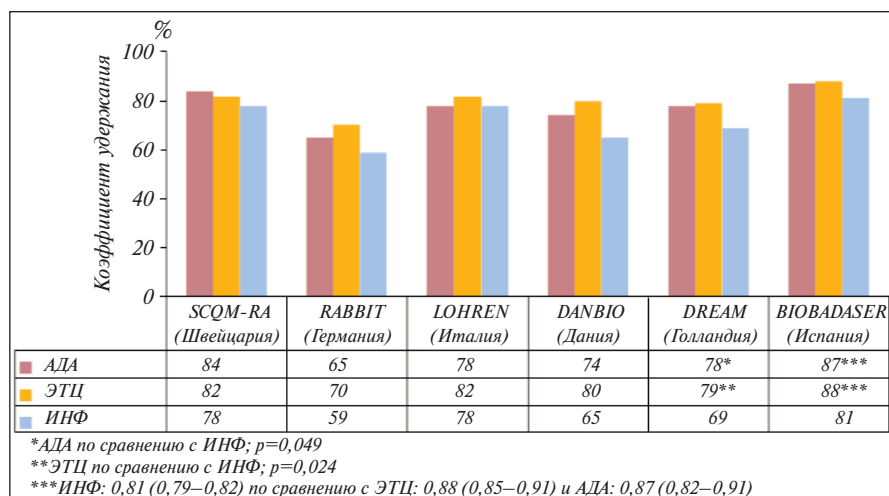


Рис. 2. Реальная клиническая практика: коэффициент удержания на терапии иФНОα при РА в течение года, по данным Европейских регистров [89–93, 97]. В большинстве регистров достоверной разницы между препаратами не отмечалось. В двух регистрах наблюдался меньший коэффициент удержания на терапии ИНФ, чем на терапии ЭТЦ и АДА. Систематического определения АТП не проводилось. Причины прекращения терапии: неэффективность, НР, а также беременность, ремиссия, решение врача и/или пациента и др.

тижения цели в течение 6 мес терапии следует внимательно оценить корректность терапевтических доз ГИБП и сопутствующих базисных противовоспалительных препаратов, проверить приверженность больного лечению.

Метаанализ исследований, проведенных у больных РА, ювенильном идиопатическом артрите, ВЗК, АС, Пс, ПсА и другими СпА, в которых пациенты использовали хотя бы 1 ГИБП и в которых получены данные о АТП (данные 60 статей или тезисов, 13 982 больных), подтвердил негативное влияние АТП на эффективность иФНОα (хотя интерпретация этих данных затруднительна из значительной неоднородности групп больных); при АС в большинстве исследований не продемонстрировано достоверной разницы в эффективности терапии у серопозитивных и серонегативных по АТП пациентов, показана связь между наличием АТП и развитием реакций гиперчувствительности [99].

Заключение

1. Иммуногенность — характерное свойство высокомолекулярных, особенно белковых, препаратов (образование АТП и ИК), наблюдается при применении всех ГИБП.

2. АТП (как нейтрализующие, так и не-нейтрализующие) могут не оказывать влияния либо, наоборот, могут влиять на клиренс, эффективность иФНОα или образование ИК, либо способствовать возникновению реакций гиперчувствительности.

3. Выявление нейтрализующих или не-нейтрализующих АТП *in vitro* не всегда согласуется с результатами лечения *in vivo*.

4. Фармакодинамические и фармакокинетические параметры, особенно клиренс препарата, также могут зависеть от ряда факторов: характеристики пациента (масса тела, ожирение, пол, уровень альбуминов и др.), специфических факторов, связанных

с заболеванием (высокий уровень ФНО, высокое содержание СРБ в начале заболевания, высокая концентрация РФ и др.); характеристик препарата.

5. Данные о перекрестной иммуногенности между препаратами неоднозначны. АТП к одному иФНОα могут влиять или не влиять на риск появления иммуногенности к другим иФНОα после переключения. Наличие АТП у пациентов с неэффективностью одного иФНОα автоматически не указывает на неэффективность другого иФНОα.

6. Продолжение исследований иммуногенности ГИБП и путей ее преодоления позволят проводить персонализированную терапию при ревматических заболеваниях [99].

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletacha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-russian public organization «association of rheumatologists of russia»-2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477-94. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
- van Vollenhoven RF. Unresolved issues in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Apr;7(4):205-15. doi: 10.1038/nrrheum.2011.22. Epub 2011 Mar 8.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
- Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):88-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200184. Epub 2011 Sep 12.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;348(7):601-8.
- Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up.

- JAMA*. 2011 Apr 13;305(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2011.406.
9. Bandres Ciga S, Salvatierra J, Lopez-Sidro M, et al. An Examination of the Mechanisms Involved in Secondary Clinical Failure to Adalimumab or Etanercept in Inflammatory Arthropathies. *J Clin Rheumatol*. 2015 Apr;21(3):115-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000229.
 10. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3782-9.
 11. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1226-31. Epub 2007 Jan 17.
 12. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203893. Epub 2014 Jan 17.
 13. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):711-5.
 14. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Apr;34(5 Suppl1):19-22.
 15. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):253-6. Epub 2006 Jun 22.
 16. REMICADE SPC EMA. Antibodies to infliximab may develop and have been associated with an increased frequency of infusion reactions. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, доступ от 7.11.2015
 17. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Mar-Apr;21(2):241-8.
 18. SIMPONI SPC EMA (The presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions.) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000992/WC500052372.pdf
 19. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):253-6. Epub 2006 Jun 22.
 20. van Schouwenburg PA, van de Stadt LA, de Jong RN, et al. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):104-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201445. Epub 2012 Jul 3.
 21. Taylor PC. Anti-TNF α therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Intern Med*. 2003 Jan;42(1):15-20.
 22. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1739-45. doi: 10.1136/ard.2008.092833. Epub 2008 Nov 19.
 23. HUMIRA® SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, доступ от 20.11.2015.
 24. Stubenrauch K, Wessels U, Birnboeck H, et al. Subset analysis of patients experiencing clinical events of a potentially immunogenic nature in the pivotal clinical trials of tocilizumab for rheumatoid arthritis: evaluation of an antidrug antibody ELISA using clinical adverse event-driven immunogenicity testing. *Clin Ther*. 2010 Aug;32(9):1597-609. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.07.021.
 25. Haggerty HG, Abbott MA, Reilly TP, et al. Evaluation of immunogenicity of the T cell costimulation modulator abatacept in patients treated for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Dec;34(12):2365-73. Epub 2007 Nov 15.
 26. Weinblatt ME, Genovese MC, Schiff MH, et al. Immunogenicity is low and transient with intravenous (IV) abatacept therapy: results from a large pooled analysis of 3985 patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA) and up to 8 years' exposure [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(suppl 10): 2191.
 27. Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797-804. doi: 10.1136/ard.2008.101659. Epub 2008 Nov 17.
 28. Choy EH, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1133-7.
 29. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2011 Sep 30;372(1-2):196-203. doi: 10.1016/j.jim.2011.07.019. Epub 2011 Jul 29.
 30. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol*. 2008 Aug;20(4):431-5. doi: 10.1016/j.coi.2008.06.011. Epub 2008 Jul 19.
 31. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 27;13(3):R105. doi: 10.1186/ar3386.
 32. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252-4. Epub 2007 May 1.
 33. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):601-8.
 34. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):31.e1-15. Epub 2006 Sep 6.
 35. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):534-42.
 36. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):498-505. Epub 2006 Nov 17.
 37. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1400-11.
 38. Bender NK, Heilig CE, Droll B, et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int*. 2007 Jan;27(3):269-74. Epub 2006 Sep 28.
 39. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1787-8. doi: 10.1136/ard.2009.109702.
 40. van Kuijk AW, de Groot M, Stapel SO, et al. Relationship between the clinical response to adalimumab treatment and serum levels of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):624-5. doi: 10.1136/ard.2009.108787.
 41. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of

- retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):434-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10139.x.
42. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2010 Feb;146(2):127-32. doi: 10.1001/archdermatol.2009.347.
43. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
44. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, et al. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 1;28(9):1122-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x. Epub 2008 Aug 8.
45. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1037-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204769. Epub 2014 Feb 18.
46. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13.
47. Hoshino M, Yoshio T, Onishi S, et al. Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *od Rheumatol*. 2012 Aug;22(4):532-40. doi: 10.1007/s10165-011-0567-8. Epub 2011 Dec 16.
48. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):531-5. doi: 10.1136/ard.2008.089979. Epub 2008 Mar 28.
49. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72.
50. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*. 1997 Jul 17;337(3):141-7.
51. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;25(1):40-6.
52. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):353-63.
53. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12.
54. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):719-26.
55. Jamnitski A, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):88-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200184. Epub 2011 Sep 12.
56. Daïen CI, Daïen V, Parussini E, et al. Etanercept concentration in patients with rheumatoid arthritis and its potential influence on treatment decisions: a pilot study. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1533-8. doi: 10.3899/jrheum.111522. Epub 2012 Jul 1.
57. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):817-24. doi: 10.1136/ard.2011.200317. Epub 2011 Nov 25.
58. Enbrel® SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, доступ от 20.11.2015.
59. Weinblatt ME, Bingham CO, Mendelsohn AM, et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):381-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201411. Epub 2012 Jun 1.
60. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):964-75. doi: 10.1002/art.23383.
61. CIMZIA SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/smops/Positive/human_smop_000905.jsp&mid=WC0b01ac058001d127, доступ от 20.11.2015.
62. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1226-34. doi: 10.1093/rheumatology/ker519. Epub 2012 Feb 16.
63. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):805-11. doi: 10.1136/ard.2008.099291. Epub 2008 Nov 17.
64. Ro-Actemra SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf, доступ от 20.11.2015.
65. ORENCIA SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf, доступ от 20.11.2015.
66. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):661-7. doi: 10.1136/ard.2011.154799. Epub 2011 Oct 19.
67. Inman RD, Davis JC, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
68. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a retreatment extension. *Br J Dermatol*. 2012 Jul;167(1):180-90. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10941.x. Epub 2012 Jun 11.
69. Lichtenstein GR, Thomsen OO, Schreiber S, et al. Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;8(7):600-9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.014. Epub 2010 Feb 1.
70. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41(9):1552-63.
71. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):917-24.
72. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828. Epub 2012 May 6.
73. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):88-97. doi: 10.1002/art.23167.

74. Bartelds GM, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Surprising negative association between IgG 1 allotype disparity and anti-adalimumab formation: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R221. doi: 10.1186/ar3208. Epub 2010 Dec 27.
75. Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J*. 2012 Jun;14(2):296-302. doi: 10.1208/s12248-012-9340-y. Epub 2012 Mar 10.
76. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):817-21. doi: 10.1136/ard.2009.112847. Epub 2009 Jul 5.
77. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):284-8. doi: 10.1136/ard.2010.135111. Epub 2010 Nov 10.
78. Ross C, Clemmesen KM, Svenson M, et al. Immunogenicity of interferon- β in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Danish Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol*. 2000 Nov;48(5):706-12.
79. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20 Suppl 6:vi3-9.
80. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci*. 2001 Jan;90(1):1-11.
81. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):2854-64. doi: 10.1002/art.30463.
82. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002 Nov;24(11):1720-40.
83. Carpenter J, Cherney B, Lubinecki A, et al. Meeting report on protein particles and immunogenicity of therapeutic proteins: filling in the gaps in risk evaluation and mitigation. *Biologicals*. 2010 Sep;38(5):602-11. doi: 10.1016/j.biologicals.2010.07.002. Epub 2010 Aug 11.
84. Kohno T, Tam LT, Stevens SR, Louie JS. Binding characteristics of tumor necrosis factor receptor—Fc fusion proteins vs anti-tumor necrosis factor mAbs. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007 May;12(1):5-8.
85. Kim MS, Lee SH, Song MY, et al. Comparative analyses of complex formation and binding sites between human tumor necrosis factor- α and its three antagonists elucidate their different neutralizing mechanisms. *J Mol Biol*. 2007 Dec 14;374(5):1374-88. Epub 2007 Oct 22.
86. High K, Meng Y, Washabaugh MW, Zhao Q. Determination of picomolar equilibrium dissociation constants in solution by enzymelinked immunosorbent assay with fluorescence detection. *Anal Biochem*. 2005 Dec 1;347(1):159-61. Epub 2005 Sep 27.
87. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramir S, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1445-52. doi: 10.1093/rheumatology/ker124. Epub 2011 Mar 22.
88. Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML, et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1245-53. doi: 10.1093/rheumatology/ket017. Epub 2013 Mar 4.
89. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, et al. Contemp Chall in Autoimmunity. *Ann NY Acad Sci*. 2009 Sep;1173:837-46. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04621.x.
90. Gomez-Reino JJ, Carmona L, the BIOBADASER Group. Switching TNF-antagonists in the patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29. Epub 2006 Jan 6.
91. Kievit W, Adang EM, Fransen J, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical data. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1229-34. doi: 10.1136/ard.2007.083675. Epub 2008 Jan 3.
92. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment response, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22-32. doi: 10.1002/art.27227.
93. Strangfeld A, Hiorse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor α inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1856-62. doi: 10.1136/ard.2008.098467. Epub 2009 Jan 6.
94. Fisher MD, Watson C, Fox KM, et al. Dosing patterns of three tumor necrosis factor blockers among patients with rheumatoid arthritis in a large United States managed care population. *Curr Med Res Opin*. 2013 May;29(5):561-8. doi: 10.1185/03007995.2013.786693. Epub 2013 Apr 3.
95. Zeidler J, Mittendorf T, Müller R, von Kempis J. Biologic TNF inhibiting agents for treatment of inflammatory rheumatic diseases: dosing patterns and related costs in Switzerland from a payers perspective. *Health Econ Rev*. 2012 Sep 28;2(1):20. doi: 10.1186/2191-1991-2-20.
96. Mok CC, Chan KY, Lee KL, et al. Factors associated with withdrawal of the anti-TNF α biologics in the treatment of rheumatic diseases: data from the Hong Kong Biologics Registry. *Int J Rheum Dis*. 2014 Dec;17 Suppl 3:1-8. doi: 10.1111/1756-185X.12264. Epub 2013 Dec 30.
97. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):560-8. doi: 10.1002/art.24463.
98. Каратеев ДЕ. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α ? Фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2014;8(2):35-40. [Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):35-40. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-2-35-40
99. Maneiro JR1, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Conditions Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2013 Aug 12;173(15):1416-28. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.7430.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.